

Booster e distanza dall'ultima dose vaccinale anti-COVID-19: la valutazione epidemiologica continua per orientare le scelte di sanità pubblica

Boosters and time since last anti-COVID-19 vaccine dose: lead public health choices by real-time epidemiological assessment

Antonio Giampiero Russo,¹ Rossella Murtas,¹ Sara Tunesi,¹ Adriano Decarli,¹ Walter Bergamaschi²

¹ UOC epidemiologia, Agenzia per la tutela della salute della Città Metropolitana di Milano

² Direzione generale, Agenzia per la tutela della salute della Città Metropolitana di Milano

Corrispondenza: Antonio Giampiero Russo; agrusso@ats-milano.it

COSA SI SAPEVA GIÀ

■ Il livello di anticorpi anti-SARS-CoV-2 a seguito della seconda dose vaccinale ha un picco tra le 2 e le 4 settimane dal vaccino, che declina nei mesi successivi in maniera differenziale a seconda dell'età del paziente, delle condizioni cliniche del soggetto e del tipo di vaccino somministrato.

■ I risultati a oggi presenti in letteratura mostrano che la somministrazione della terza dose del vaccino riduce il tasso di infezione da COVID-19 di circa 10 volte e il tasso di malattia grave o decesso di circa 20, incrementando del 93% l'efficacia del vaccino nel prevenire il ricovero per COVID-19, del 92% nel prevenire un decorso grave della malattia e del 81% nel prevenire il decesso per COVID-19

COSA SI AGGIUNGE DI NUOVO

■ Questo studio di popolazione, condotto su circa 3 milioni di adulti residenti, conferma l'efficacia della dose booster nel prevenire un decorso sintomatico e nel ridurre i ricoveri per COVID-19, gli accessi per COVID-19 alla terapia intensiva e i decessi.

■ La popolazione non vaccinata è costituita prevalentemente da persone con poche comorbidità, che vive in contesti metropolitani più deprivati e da una maggiore prevalenza di stranieri.

■ I non vaccinati, rispetto a chi ha fatto la dose booster, hanno un rischio 2 volte maggiore di avere un decorso della malattia sintomatico, 10 volte maggiore di essere ricoverati, 9 volte maggiore di accesso alla terapia intensiva e 3 volte maggiore di morire.

■ È necessaria una tempestiva somministrazione della dose booster nei soggetti che hanno effettuato la seconda dose da più tempo in quanto risultano essere selezionati perché più anziani, con un carico importante di condizioni croniche e maggiormente deprivati.

RIASSUNTO

INTRODUZIONE: è stato dimostrato che il livello di anticorpi anti-SARS-CoV-2 a seguito della seconda dose vaccinale declina nei mesi successivi e che la somministrazione di un'ulteriore dose vaccinale (*booster*) è in grado di ripristinare tempestivamente le difese immunitarie riducendo notevolmente il rischio di un decorso grave della malattia. Nell'inverno 2021, la circolazione di una nuova variante particolarmente diffusiva ha reso ancora più urgente l'implementazione della copertura della popolazione con la dose *booster*.

OBIETTIVI: valutare, tramite l'utilizzo di *real data*, l'efficacia della dose *booster* nel ridurre gli esiti riconducibili all'infezione da SARS-CoV-2 e il decorso grave della malattia in termini di ricoveri per COVID-19 ordinari e in terapia intensiva e di decesso per tutte le cause.

DISEGNO: studio descrittivo sui determinanti dell'adesione alla vaccinazione; studio associativo dell'adesione alla vaccinazione e sintomi riconducibili a COVID-19; studio associativo dell'efficacia della vaccinazione sul ridurre il rischio di ricoveri per COVID-19 e mortalità per tutte le cause.

SETTING E PARTECIPANTI: popolazione assistita e residente nelle province di Milano e Lodi, eleggibile alla vaccinazione anti-SARS-CoV-2, di età ≥ 19 anni e in vita al 01.10.2021, esclusi i residenti in RSA, seguita fino al 31.12.2021.

PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME: sintomi riconducibili a COVID-19, ricoveri per COVID-19 ordinari e in terapia intensiva e decessi per tutte le cause nel periodo 01.10.2021-31.12.2021.

RISULTATI: dei 2.936.193 soggetti inclusi nella coorte al 01.10.2021, 378.616 (12,9%) al termine del periodo di osservazione (31.12.2021) non hanno effettuato nessun vaccino, 60.102 (2,0%) hanno 1 sola dose e non hanno avuto la malattia, 68.777 (2,3%) hanno 1 sola dose e hanno avuto la malattia, 412.227 (14,0%) hanno 2 dosi da meno di 4 mesi, 198.459 (6,8%) hanno 2 dosi da [4,5] mesi, 439.363 (15,0%) hanno 2 dosi da [5,6] mesi, 87.984 (3,0%) hanno 2 dosi da [6,7] mesi, 74.152 (2,5%) hanno 2 dosi da 7+ mesi, 62.614 (2,1%) hanno 2 dosi e hanno avuto la malattia e, infine, 1.153.899 (39,3%) hanno ricevuto il *booster*. Nel periodo di osservazione (01.10.2021-31.12.2021), durante il quale è risultata altamente prevalente la diffusione della variante omicron, sono stati identificati 121.620 casi (tamponi antigenico/molecolare positivo), 3.661 ricoveri per COVID-19, 162 ricoveri per COVID-19 in terapia intensiva e 7.508 decessi per tutte le cause. Rispetto ai non vaccinati, i soggetti che avevano avuto la dose *booster* avevano il 50% di rischio in meno di essere sintomatici e avevano la metà del rischio di avere astenia, dolori muscolari e dispnea. I non vaccinati, rispetto a chi aveva fatto la dose *booster*, avevano un rischio maggiore di 10 volte di ricovero, di 9 volte di accesso alla terapia intensiva e di 3 volte di morte.

CONCLUSIONE: questo lavoro mette in luce l'effetto della vaccinazione nella riduzione degli eventi avversi gravi per chi si sottopone al *booster* e della necessità di implementare specifiche politiche di ingaggio per portare al *booster* i soggetti che hanno effettuato la seconda dose da più tempo.

Parole chiave: COVID-19, vaccinazione, ricoveri, mortalità, fattori sociodemografici, sistemi informativi

ABSTRACT

BACKGROUND: the levels of anti-SARS-CoV-2 antibodies after the second vaccine dose decline in the following months; an additional vaccine dose (*booster*) is able to swiftly restore the immune

RASSEGNE E ARTICOLI

system, significantly reducing the risk of severe disease. In the winter of 2021, a new, particularly infectious variant made the need to increase booster coverage in the population even more urgent.

OBJECTIVES: to present, using real data, an evaluation of the effectiveness of the booster dose in reducing severe disease caused by SARS-CoV-2 infection in terms of COVID-19 hospitalization and intensive care admission, and all-cause mortality.

DESIGN: descriptive study of vaccination uptake; associative study of the factors linked with uptake of vaccination and COVID-19 symptoms; associative study of vaccine effectiveness against hospital admission and mortality.

SETTING AND PARTICIPANTS: population residing in the Milan and Lodi provinces (Lombardy Region, Northern Italy), eligible for anti-SARS-CoV-2 vaccination, with subjects aged ≥ 19 years alive as at 01.10.2021, not residing in nursing homes, followed-up until 31.12.2021.

MAIN OUTCOME MEASURES: COVID-19 symptoms, hospitalization, intensive care hospitalization, and all-cause mortality in the period 01.10.2021-31.12.2021.

RESULTS: the cohort included 2,936,193 patients as of 01.10.2021; at the end of the observation period (31.12.2021), 378,616 (12.9%) were unvaccinated, 60,102 (2.0%) had received only 1 dose and had not had the disease, 68,777 (2.3%) had received only 1 dose and had had the disease, 412,227

(14.0%) were fully vaccinated with 2 doses less than 4 months earlier, 198,459 (6.8%) had received 2 doses [4,5] months earlier, 439,363 (15.0%) had received 2 doses [5,6] months earlier, 87,984 (3.0%) had received 2 doses [6,7] months earlier, 74,152 (2.5%) had received 2 doses more than 7 months earlier, 62,614 (2.1%) had received 2 doses and had had the disease, and, finally, 1,153,899 (39.3%) had received a booster shot. In the study period (01.10.2021-31.12.2021), characterized by a very high prevalence of the omicron variant, 121,620 cases (positive antigen/molecular test), 3,661 hospitalizations for COVID-19, 162 intensive care admissions for COVID-19, and 7,508 deaths from all causes were identified. Compared to unvaccinated subjects, subjects who received a booster had half the risk of being symptomatic, and had half the risk of experiencing fatigue, muscle aches, and dyspnoea. In comparison with boosted subjects, unvaccinated subjects had a 10-fold risk of hospitalization, a 9-fold risk of intensive care, and a 3-fold risk of dying.

CONCLUSIONS: this work highlights the effectiveness of vaccination in reducing serious adverse events in boosted subjects and the need to implement specific policies of engagement to bring subjects who received their second dose earliest to get a booster.

Keywords: COVID-19, vaccination, hospitalizations, mortality, sociodemographic factors, informative systems

INTRODUZIONE

In Italia, la prima diagnosi accertata di infezione da COVID-19 è avvenuta a Codogno, comune che fa parte del territorio della ATS di Milano, a febbraio 2020.¹⁻³ Nell'area metropolitana di Milano, a oggi sono stati tracciati oltre 520.000 casi ed è stato rilevato un eccesso di circa 12.000 decessi per tutte le cause nel biennio 2020-2021 rispetto alla media degli anni 2016-2019.¹

In una situazione di così grande impatto, sono stati condotti numerosi sforzi per orientare possibili azioni di mitigazione degli effetti dell'epidemia, sviluppando inizialmente protocolli per identificare la popolazione maggiormente suscettibile con strategie di presa in carico della medicina territoriale.⁴ Con la seconda ondata, sono stati sviluppati sistemi di sorveglianza basati su modelli di stratificazione per includere i casi a maggior rischio di eventi sfavorevoli in protocolli di sorveglianza finalizzati a indirizzarli precocemente, nel caso di variazioni della sintomatologia, al medico di medicina generale.⁵

Con l'attivazione a dicembre 2020 della vaccinazione, è stato necessario effettuare valutazioni per sviluppare la miglior strategia da adottare per differenziare l'ingresso nella campagna vaccinale in funzione del rischio.^{4,6,7}

Con l'attivazione della campagna vaccinale e l'intensificarsi di fenomeni di segregazione rispetto all'offerta vaccinale, è diventato necessario procedere sia alla valutazione dell'efficacia vaccinale sul campo sia all'identificazione delle caratteristiche sociodemografiche della popolazione

ne non aderente.⁸ Questa valutazione ribadisce l'efficacia della vaccinazione nel ridurre sia i ricoveri ospedalieri sia la mortalità, mettendo in luce che i non vaccinati sono prevalentemente rappresentati – in linea con quanto avviene per tutte le attività di sanità pubblica rivolte all'intera popolazione – dalle fasce più deprivate e più fragili della popolazione, rilanciando l'urgenza di identificare strumenti atti a incrementare la loro adesione, anche superando i limiti a ora imposti dalla legge della privacy.

Le Unità di epidemiologia radicate sul territorio sono state in grado di utilizzare al meglio i sistemi informativi sanitari, dando un contributo indispensabile nel fornire evidenze e valutazione continua in sanità pubblica. Tutto questo in un contesto caratterizzato da una rapida evoluzione e a fronte delle diverse necessità, agendo con intelligenza e adattabilità anche in un momento particolarmente delicato.

Tra ottobre e dicembre 2021, si è arrivati alla circolazione di una nuova variante⁹ particolarmente diffusiva, alla partenza della somministrazione, da ottobre 2021,¹⁰ della terza dose di vaccino (*booster*) – dando priorità alla popolazione maggiormente a rischio¹⁰ – e, infine, all'obbligo vaccinale per tutti i soggetti al di sopra dei 50 anni.¹¹

È stato, infatti, mostrato che il livello di anticorpi anti-SARS-CoV-2 a seguito della seconda dose vaccinale ha un picco tra le 2 e le 4 settimane dal vaccino, che declina nei mesi successivi in maniera differenziale a seconda dell'età

RASSEGNE E ARTICOLI

del paziente, delle condizioni cliniche del soggetto e del vaccino somministrato.¹²⁻¹⁴ D'altra parte, si è dimostrato che la somministrazione della terza dose del vaccino è in grado di ripristinare tempestivamente le difese immunitarie, aumentando notevolmente gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 rispetto alla seconda dose di vaccino.¹³ Secondo dati israeliani, una delle prime nazioni a implementare la dose *booster* a partire dai soggetti ad alto rischio, la terza dose ridurrebbe il tasso di infezione da COVID-19 di circa 10 volte e il tasso di malattia grave o decesso di circa 20,¹⁵ incrementando del 93% l'efficacia del vaccino nel prevenire il ricovero per COVID-19, del 92% nel prevenire un decorso grave della malattia e dell'81% nel prevenire il decesso per COVID-19.¹⁶ Complessivamente, le evidenze in popolazione sulla durata dell'efficacia della vaccinazione sono ancora contrastanti.¹⁷ Un recente studio italiano ha messo in luce che, nel territorio della regione Lombardia, dal primo al nono mese dal completamento del vaccino, i tassi di infezione sono aumentati da 4,6 a 10,2, mentre i tassi di malattie gravi da 1,0 a 1,7 ogni 10.000 mesi persona.¹⁸

Obiettivo di questo lavoro è presentare evidenze basate su *real data* relative:

- all'efficacia della vaccinazione anti-SARS-CoV-2, con particolare attenzione alla dose *booster*, nel modificare i sintomi all'esordio dell'infezione;

- all'effetto della combinazione tra numero di dosi somministrate, tempo trascorso dall'ultima somministrazione di vaccino e/o una precedente infezione da SARS-CoV-2 rispetto a tre *outcome*:

1. ricoveri per COVID-19 in reparti ospedalieri;
2. accessi per COVID-19 in terapia intensiva;
3. mortalità generale.

L'obiettivo generale dello studio è rappresentato dall'aggiornamento delle evidenze già prodotte relative alla valutazione della campagna vaccinale nella fase precedente all'introduzione della dose *booster* nel territorio dell'Agenzia per la tutela della salute della Città metropolitana di Milano.⁸ Alla luce delle evidenze che attualmente si stanno accumulando in letteratura, l'obiettivo principale di questo lavoro è la valutazione, mediante l'utilizzo di uno studio con una finestra temporale estremamente ridotta, dei rischi delle coorti non vaccinate o con ultima dose vaccinale da molti mesi rispetto ai soggetti con stato vaccinale recente (perché hanno ricevuto il *booster* o la seconda dose da meno di 4 mesi).

MATERIALI E METODI

La popolazione inclusa nello studio è stata descritta in uno studio precedente⁸ ed è rappresentata dalla popolazione assistita e residente nelle province di Milano e Lodi di età uguale o superiore a 19 anni e in vita al 01.01.2021.

Dalla popolazione inclusa nello studio precedente (2,981,997 soggetti) sono stati esclusi i decessi occorsi fino al 30.09.2021 e tutti i soggetti residenti in RSA, in quanto la campagna vaccinale è amministrativamente differente rispetto al resto della popolazione residente in ATS. I soggetti sono stati poi seguiti dall'inclusione nello studio (assistiti e residenti nell'ATS di Milano in vita al 01.10.2021) fino al termine dell'osservazione in data 31.12.2021.

Le informazioni derivate dalla Nuova anagrafe regionale (NAR) degli assistiti sono state integrate con informazioni provenienti dal sistema di georeferenziazione permanente, sviluppato e mantenuto dalla Unità di epidemiologia dell'ATS di Milano, che consente di includere informazioni derivate dal Censimento della popolazione e delle abitazioni del 2011 e, in particolare, l'indice di deprivazione calcolato sulla base della sezione di censimento.^{19,20} La presenza di comorbidità è stata ricavata utilizzando la Banca dati assistito (BDA) del paziente cronico creata secondo le linee guida e l'algoritmo di Regione Lombardia.^{21,22}

La base anagrafica del precedente studio è stata integrata con il flusso vaccinale che riporta le informazioni relative a tutte le dosi (compresa la dose *booster*) effettuate fino al termine del follow-up al 31.12.2021.

I casi di COVID-19 e la relativa data di diagnosi sono stati individuati tra il 01.10.2021 e il 31.12.2021 mediante il flusso dei soggetti positivi a un tampone. Questo ha reso possibile posizionare la storia vaccinale rispetto alla malattia di ciascun paziente inserito nella coorte.

Al fine di rispondere agli obiettivi dello studio, la coorte è stata stratificata in 10 livelli in base alla combinazione dell'infezione da COVID-19, del numero di vaccinazioni fatte e del tempo trascorso dall'ultima dose vaccinale dal 01.10.2021. Ogni soggetto può appartenere a una sola delle classi così identificate:

- non vaccinati;
- vaccinati con 1 sola dose;
- vaccinati con 1 sola dose e infezione da SARS-CoV-2 precedente alla vaccinazione;
- vaccinati con 2 dosi effettuate da meno di 4 mesi;
- vaccinati con 2 dosi effettuate da [4,5) mesi;
- vaccinati con 2 dosi effettuate da [5,6) mesi;
- vaccinati con 2 dosi effettuate da [6,7) mesi;
- vaccinati con 2 dosi effettuate da 7+ (≥ 7) mesi;
- vaccinati con 2 dosi e infezione da SARS-CoV-2 precedente alla vaccinazione;
- coloro che hanno ricevuto il *booster*.

I sistemi di sorveglianza epidemiologica dei casi incidenti hanno permesso di identificare i soggetti asintomatici e di raccogliere informazioni sulla sintomatologia all'esordio, cioè la presenza dei seguenti sintomi specifici

RASSEGNE E ARTICOLI

ci riconducibili a COVID-19: febbre, mal di testa, astenia, dolori muscolari, sintomi respiratori, dispnea, disenteria, congiuntivite, anosmia, ageusia.⁵

I ricoveri ospedalieri per COVID-19 durante i tre mesi di follow-up sono stati identificati integrando il flusso dei ricoveri ospedalieri (SDO) aggiornato a novembre 2021, utilizzando le codifiche specifiche di COVID-19, con il flusso dedicato alimentato dagli ospedali che rileva tutti i nuovi ricoveri per COVID-19 con frequenza giornaliera, aggiornato quotidianamente con i nuovi accessi.

Lo stato in vita viene aggiornato periodicamente – con un ritardo di circa una settimana – grazie all'integrazione delle anagrafi comunali con l'anagrafe degli assistiti. Utilizzando l'integrazione complessiva di tutte le fonti descritte, mediante *record linkage* deterministico tramite un codice univoco anonimizzato, a ogni paziente è stato associato lo stato in vita, il ricovero in degenza ordinaria e in terapia intensiva aggiornato al 31.12.2021, avvenuti successivamente alla vaccinazione durante il follow-up.

Per valutare l'associazione tra stato vaccinale e sintomi all'esordio in soggetti positivi per COVID-19 sono stati utilizzati modelli di regressione logistica aggiustati per genere, età, stato socioeconomico, cittadinanza e numero di comorbidità. La probabilità che si presenti una particolare sintomatologia è stata modellizzata separatamente per ciascuno dei sintomi considerati e sono stati stimati gli *odds ratio* (OR) e i relativi intervalli di confidenza al 95%.

Il tempo al ricovero ordinario, in terapia intensiva e al decesso è stato invece modellizzato utilizzando modelli di Cox multivariati corretti per genere, età (inclusa in classi quinquennali, e con la categoria di riferimento composta da tutti i soggetti di età inferiore ai 50 anni), stato socioeconomico, cittadinanza e numero di comorbidità, includendo la data dell'ultima vaccinazione occorsa nel periodo di osservazione come variabile dipendente dal tempo. Gli effetti sono stati misurati in termini di *hazard ratio* (HR) con relativi intervalli di confidenza al 95%.

Infine, è stata condotta un'analisi delle corrispondenze multiple per valutare l'esistenza di schemi di associazione tra le variabili qualitative inserite nello studio: comorbidità, sintomi, età, genere, numero di vaccini effettuati e tempo trascorso dall'ultima vaccinazione (per i dettagli, si vedano materiali supplementari disponibili online).²³

RISULTATI

La coorte dello studio precedente⁸ era rappresentata da 2.981.997 soggetti residenti nelle province di Milano e Lodi di età uguale o superiore a 19 anni e in vita al

01.01.2021. Da questa base dati sono stati esclusi 23.931 decessi occorsi fino al 30.09.2021 e 21.873 soggetti residenti in RSA fino al 31.12.2021.

Le caratteristiche della nuova coorte dello studio è rappresentata, quindi, da 2.936.193 soggetti le cui caratteristiche all'inclusione sono descritte, per ciascun gruppo vaccinale, nella tabella 1.

All'inclusione, la coorte si compone di 444.703 (15,1%) non vaccinati, 179.719 soggetti (6,1%) con 1 sola dose e che non hanno avuto la malattia, 99.943 soggetti (3,4%) con 1 sola dose e che hanno avuto la malattia, 1.499.947 soggetti (51,1%) con 2 dosi da meno di 4 mesi, 310.847 soggetti (10,6%) con 2 dosi da [4,5) mesi, 148.679 soggetti (5,1%) con 2 dosi da [5,6) mesi, 90.043 soggetti (3,1%) con 2 dosi da [6,7) mesi, 73.392 soggetti (2,5%) con 2 dosi da 7+ mesi, 88.920 soggetti (3%) con 2 dosi e che hanno avuto la malattia. Come atteso, sono evidenti dei gradienti rispetto allo stato vaccinale all'inclusione, specialmente per quanto riguarda l'età e il carico di patologie, legati essenzialmente alle politiche di inclusione della campagna vaccinale. È molto evidente che il gruppo di vaccinati da oltre 7 mesi è composto prevalentemente dal personale sanitario e subito dopo sono entrati in maniera massiva gli anziani e, infine, nell'ultimo periodo la popolazione più giovane ha fatto accesso alla campagna vaccinale. I non vaccinati sono più giovani (31% sotto i 40 anni, con una maggiore prevalenza di stranieri), il 27% degli stranieri non è vaccinato contro il 14% degli italiani e con un carico di malattia ridotto.

Nella tabella 2 vengono riportate le transizioni tra lo stato all'inclusione e lo stato finale. In particolare, su 2.936.193 soggetti inclusi, alla fine del periodo di osservazione (31.12.2021), 378.616 (12,9%) non hanno effettuato nessun vaccino, 60.102 (2,0%) hanno 1 sola dose e non hanno avuto la malattia, 68.777 (2,3%) hanno 1 sola dose e hanno avuto la malattia, 412.227 (14,0%) hanno 2 dosi da meno di 4 mesi, 198.459 (6,8%) hanno 2 dosi da [4,5) mesi, 439.363 (15,0%) hanno 2 dosi da [5,6) mesi, 87.984 (3,0%) hanno 2 dosi da [6,7) mesi, 74.152 (2,5%) hanno 2 dosi da 7+ mesi, 62.614 (2,1%) hanno 2 dosi e hanno avuto la malattia e, infine, 1.153.899 (39,3%) hanno ricevuto il *booster*.

La modifica di stato più evidente è rappresentata dall'introduzione dell'accesso al *booster* che ha visto la transizione più rilevante di tutti gli stati vaccinali trainata essenzialmente dalla normativa che dava accesso prioritario al personale sanitario e agli anziani fragili e poi a tutti gli altri strati di popolazione con un'offerta vaccinale, che in questa fase non ha limitato l'accesso neppure alle persone che si sono presentate su base volontaria.

Considerate le esclusioni, nei tre mesi di osservazione, 66.087 soggetti (15%) non vaccinati al 01.10.2021 hanno avuto accesso ad almeno una dose vaccinale.

RASSEGNE E ARTICOLI

CARATTERISTICHE	NON VACCINATO		1 DOSE				2 DOSI								TOTALE					
	n.	%	NO COVID-19	SI COVID-19	%	n.	[4-5] MESI		[5-6] MESI		[6-7] MESI		7+ MESI		SI COVID-19	%				
							n.	%	n.	%	n.	%	n.	%						
Genere																				
Uomini	210.508	47,3	95.275	53,0	49.023	49,1	744.568	49,6	142.357	45,8	61.207	41,2	35.401	39,3	27.288	37,2	43.525	48,9	1.409.152	48,0
Donne	234.195	52,7	84.444	47,0	50.920	50,9	755.379	50,4	168.490	54,2	87.472	58,8	54.642	60,7	46.104	62,8	45.395	51,1	1.527.041	52,0
Classe di età (anni)																				
Media - mediana (SD)	50,3-49,0	(17,8)	51,0-53,0	(14,2)	50,3-51,0	(16,4)	48,6-48,0	(16,3)	61,0-65,0	(15,5)	79,7-82,0	(12,5)	77,5-84,0	(17,5)	48,4-49,0	(14,5)	49,8-49,0	(17,4)	52,9-52,0	(18,3)
[20,40)	135.335	30,4	40.490	22,5	27.878	27,9	480.296	32,0	35.718	11,5	4.057	2,7	5.780	6,4	21.564	29,4	27.065	30,4	778.183	26,5
[40,50)	94.397	21,2	22.429	12,5	18.679	18,7	323.075	21,5	33.093	10,6	3.726	2,5	3.703	4,1	15.396	21,0	18.714	21,0	533.212	18,2
[50,60)	88.580	19,9	74.626	41,5	24.116	24,1	293.520	19,6	52.135	16,8	5.172	3,5	5.439	6,0	20.629	28,1	20.221	22,7	584.438	19,9
[60,70)	57.079	12,8	27.556	15,3	15.698	15,7	206.452	13,8	82.761	26,6	4.442	3,0	4.761	5,3	11.187	15,2	9.959	11,2	419.895	14,3
70+	69.312	15,6	14.618	8,1	13.572	13,6	196.604	13,1	107.140	34,5	131.282	88,3	70.360	78,1	4.616	6,3	12.961	14,6	620.465	21,1
ASST																				
Milano	205.126	46,1	66.712	37,1	35.142	35,2	597.112	39,8	116.307	37,4	61.004	41,0	43.418	48,2	29.830	40,6	34.548	38,9	1.189.199	40,5
Rhodense	53.400	12,0	25.540	14,2	15.265	15,3	212.427	14,2	43.165	13,9	21.013	14,1	10.776	12,0	9.806	13,4	13.563	15,3	404.955	13,8
OVEST Milano	49.697	11,2	25.641	14,3	15.669	15,7	200.977	13,4	43.408	14,0	19.468	13,1	9.608	10,7	9.631	13,1	10.833	12,2	384.932	13,1
NORD Milano	33.944	7,6	13.070	7,3	8.646	8,7	113.113	7,5	23.408	7,5	12.347	8,3	7.650	8,5	5.601	7,6	8.781	9,9	226.560	7,7
Melegnano	76.541	17,2	36.804	20,5	19.327	19,3	271.269	18,1	63.312	20,4	25.588	17,2	13.125	14,6	13.390	18,2	15.895	17,9	535.251	18,2
Lodi	25.995	5,8	11.952	6,7	5.894	5,9	105.049	7,0	21.247	6,8	9.259	6,2	5.466	6,1	5.134	7,0	5.300	6,0	195.296	6,7
Indice di deprivazione																				
Molto agiato	70.058	15,8	30.116	16,8	18.031	18,0	272.876	18,2	64.816	20,9	34.356	23,1	21.986	24,4	14.924	20,3	15.955	17,9	543.118	18,5
Agiato	70.967	16,0	31.545	17,6	18.653	18,7	271.782	18,1	61.544	19,8	29.010	19,5	16.985	18,9	13.808	18,8	15.480	17,4	529.774	18,0
Nella media	74.295	16,7	32.316	18,0	19.078	19,1	272.461	18,2	60.593	19,5	28.203	19,0	16.055	17,8	13.386	18,2	16.283	18,3	532.670	18,1
Deprivato	80.675	18,1	32.478	18,1	18.324	18,3	268.991	17,9	55.812	18,0	27.447	18,5	16.092	17,9	12.815	17,5	16.505	18,6	529.139	18,0
Molto deprivato	101.470	22,8	34.333	19,1	18.236	18,2	264.139	17,6	52.580	16,9	25.819	17,4	16.107	17,9	10.792	14,7	17.258	19,4	540.734	18,4
Missing	47.238	10,6	18.931	10,5	7.621	7,6	149.698	10,0	15.502	5,0	3.844	2,6	2.818	3,1	7.667	10,4	7.439	8,4	260.758	8,9
Cittadinanza																				
Italiana	335.379	75,4	148.915	82,9	88.291	88,3	1.276.152	85,1	297.075	95,6	146.496	98,5	87.782	97,5	67.054	91,4	74.942	84,3	2.522.086	85,9
Straniera	109.324	24,6	30.804	17,1	11.652	11,7	223.795	14,9	13.772	4,4	2.183	1,5	2.261	2,5	6.338	8,6	13.978	15,7	414.107	14,1
Comorbidità																				
Nessuna	331.596	74,6	130.239	72,5	62.312	62,3	1.040.055	69,3	106.528	34,3	25.211	17,0	21.802	24,2	49.616	67,6	54.242	61,0	1.821.601	62,0
1	61.158	13,8	30.355	16,9	18.865	18,9	256.132	17,1	71.876	23,1	34.593	23,3	20.910	23,2	13.543	18,5	15.646	17,6	523.078	17,8
2	25.709	5,8	10.857	6,0	9.044	9,0	107.779	7,2	51.821	16,7	31.015	20,9	17.342	19,3	5.648	7,7	7.778	8,7	266.993	9,1
3	13.054	2,9	4.637	2,6	4.690	4,7	51.818	3,5	35.237	11,3	23.655	15,9	12.714	14,1	2.570	3,5	4.668	5,2	153.043	5,2
4+	13.186	3,0	3.631	2,0	5.032	5,0	44.163	2,9	45.385	14,6	34.205	23,0	17.275	19,2	2.015	2,7	6.586	7,4	171.478	5,8
TOTALE	444.703		179.719		99.943		1.499.947		310.847		148.679		90.043		73.392		88.920		2.936.193	

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione della ATS di Milano eleggibile alla vaccinazione anti-COVID-19 al di sopra dei 19 anni, per esito della vaccinazione al 01.10.2021.

Table 1. Characteristics of the ATS Milan population over 19 years of age eligible for anti-COVID-19 vaccination, by vaccination status as of 01.10.2021.

RASSEGNE E ARTICOLI

La tabella S1, che descrive la coorte alla fine del periodo includendo negli strati vaccinali anche i 7.508 (0,3%) decessi, rinforza quanto osservato all'inclusione: è evidente un chiaro effetto dell'età, per cui i soggetti con 2 dosi da meno di 4 mesi sono più giovani, mentre chi si è vaccinato da più tempo con due dosi o chi ha già avuto accesso alla dose *booster* è più anziano.

La tabella S1 riporta il confronto dell'età media e mediana dei vari gruppi vaccinali, sottolineando che i vaccinati con 2 dosi da 7+ mesi hanno un'età mediana di 8 anni superiore ai soggetti con dose *booster* e di almeno 10 anni dalle restanti classi. Permane il profilo specifico già messo in evidenza dei non vaccinati rappresentato da soggetti più giovani, con poche comorbidità, con maggiore prevalenza di stranieri e residente in contesti metropolitani più deprivati.

Le caratteristiche in termini di carico di malattia al 31.12.2021 sono riportate in tabella S2 dove, nel gruppo di soggetti con tempo dalla vaccinazione maggiore di 7 mesi dalla seconda dose, è evidente la maggiore frequenza di patologie croniche importanti, quali tutte le patologie cardiovascolari e le patologie che compromettono il sistema immunitario, e la presenza di un *trend* in decrescita al ridursi di questo periodo di tempo.

Complessivamente, sull'intera coorte – considerando che lo stesso periodo ha visto il verificarsi della quarta onda con picchi di oltre 20.000 casi/die – 121.620 (4%) soggetti hanno contratto il COVID-19 dopo l'inclusione nello studio, ma per 15.613 (12,8%) non è stato possibile rilevare i sintomi all'esordio, per un totale di 106.007 casi con informazioni sulla sintomatologia, la cui distribuzione per categoria vaccinale è rappresentata in tabella 3. È evidente la presenza di differenze in termini di proporzione di casi che riportano le varie sintomatologie all'interno delle diverse categorie vaccinali, con un chiaro *trend* per i non vaccinati che notificano complessivamente i sintomi (eccetto quelli respiratori) in proporzione maggiore rispetto ai vaccinati, mentre i vaccinati con due dosi presentano frequenze decrescenti al ridursi del tempo intercorso dall'ultima dose. La stessa evidenza è presente confrontando il numero di sintomi: il 23% dei non vaccinati presenta 4 o più sintomi, il 20% tra i vaccinati con due dosi da oltre 7 mesi vs l'8% dei soggetti che si sono sottoposti al *booster* e l'8% dei soggetti con due dosi che hanno sviluppato la malattia. La tabella 4 riporta i risultati dei modelli logistici aventi come *outcome* la presenza dei sintomi riportati in tabella 3 e corretti per genere, età, stato socioeconomico, cittadinanza e numero di comorbidità. Rispetto ai non vaccinati, i soggetti che hanno avuto la dose *booster* hanno un rischio dimezzato di essere sintomatici e di avere astenia, dolori muscolari e dispnea (quest'ultimo rappresenta il sintomo più importante associato all'infe-

zione e il maggior determinante di accesso al ricovero). Nel periodo di osservazione (01.10.2021-31.12.2021), si sono verificati 3.661 ricoveri per COVID-19, 162 ricoveri per COVID-19 in terapia intensiva e 7.508 decessi per tutte le cause.

La valutazione in termini di *real data* dell'efficacia della dose *booster* è presentata in tabella 5, che riporta anche i gradienti dei rischi stimati in funzione della latenza dall'ultima dose. In tabella S3 (vedi materiali supplementari online) vengono presentate le stime eliminando dall'analisi i due gruppi dei vaccinati con 1 dose e con 2 dosi che hanno avuto una diagnosi di COVID-19 prima dell'ultima dose vaccinale, che rappresentano gruppi a bassa numerosità caratterizzati da pochi eventi, confermando le stime presentate in tabella 5. Risulta evidente che chi ha fatto la dose *booster* ha un HR di 0,10 di ricovero, di 0,11 di accesso alla terapia intensiva e di 0,33 di morte rispetto ai non vaccinati. Tradotto in termini di eccesso di rischio, significa che i non vaccinati hanno un rischio di oltre 10 volte maggiore di ricovero, di 9 volte di accesso alla terapia intensiva e di 3 volte di morte. Emerge, inoltre, molto chiaramente l'eccesso di rischio per ricovero e decesso dei vaccinati con due dosi da più tempo e dei vaccinati con un'unica dose che non hanno mai contratto la malattia. Mentre permane la protezione per l'accesso alla terapia intensiva.

DISCUSSIONE

Questo lavoro, basato sull'utilizzo estensivo di flussi sanitari correnti, sottolinea tre punti estremamente attuali di discussione:

1. un effetto di riduzione del rischio di ricovero per COVID-19, di accesso per COVID-19 alla terapia intensiva e di decesso per chi si è sottoposto al *booster* rispetto ai soggetti non vaccinati;
2. la somministrazione di due dosi e aver contratto il COVID-19 conferisce nel breve periodo una protezione per ricoveri e terapia intensiva paragonabile al *booster*;
3. la popolazione non vaccinata continua a mostrare uno svantaggio rispetto al rischio di ricovero, terapia intensiva e decesso.

Il risultato più originale è che a livello di popolazione emerge una chiara associazione tra rischio di sviluppare eventi sfavorevoli e l'incremento dell'intervallo temporale dall'ultima dose vaccinale.

L'aver utilizzato come classe di riferimento i non vaccinati, a prescindere dalla presenza o meno della malattia, rende ancora più evidenti i risultati di questo studio, che mostrano un effetto protettivo stabile della vaccinazione completa che si affievolisce fortemente solo in presenza di una latenza di più di 7 mesi dall'ultima dose. Categoria in cui sembrano stazionare più per difficoltà associate all'età e alle cronicità che per scelta, che andrebbe ulte-

RASSEGNE E ARTICOLI

STATO VACCINALE AL 01.10.2021														
NON VACCINATO	1 DOSE				2 DOSI				TOTALE					
	n.	%	NO COVID-19	SI COVID-19	<4 MESI	[4-5] MESI	[5-6] MESI	[6-7] MESI	7+ MESI	SI COVID-19	n.	%	n.	%
NON vaccinato	378.616	85,1									378.616	12,9		
1 dose - sola	18.155	4,1	41.947	23,3							60.102	2,0		
1 dose e COVID-19 prima	10.245	2,3		58,6							68.777	2,3		
2 dosi <4 mesi	35.513	8,0	104.336	58,1	272.378	18,2					412.227	14,0		
2 dosi [4-5] mesi					198.459	13,2					198.459	6,8		
2 dosi [5-6] mesi					439.363	29,3					439.363	15,0		
2 dosi [6-7] mesi					87.984	5,9					87.984	3,0		
2 dosi 7+ mesi					995	0,1	16.664	11,2	2.842	3,9	74.152	2,5		
2 dosi e COVID-19 prima	2.174	0,5	1.700	0,9						45.009	62.614	2,1		
Dose booster			31.736*	17,7	500.768	33,4	132.015	88,8	70.550	96,1	1.153.899	39,3		
Totale	444.703		179.719	99,943	1.499.947	310.847	148.679	90.043	73.392	88.920	2.936.193			

STATO VACCINALE AL 31.12.2021

Tabella 2. Stato vaccinale all'inizio (01.10.2021) e alla fine (31.12.2021) del periodo di osservazione della popolazione della ATS di Milano inclusa nello studio.

Table 2. Vaccination status at the start (01.10.2021) and at the end (31.12.2021) of the observation period of the population included in the study.

* 26.348 soggetti sono stati sottoposti al vaccino Johnson&Johnson: 24.771 1 dose - sola; 1.577 1 dose e COVID-19 prima / 26.348 subjects received the Johnson&Johnson vaccine: 24,771 1 single dose alone; 1,577 received 1 dose and had COVID before

RASSEGNE E ARTICOLI

SINTOMI	NON VACCINATO		1 DOSE						2 DOSI						DOSE BOOSTER		TOTALE (n.)				
	n.	%	NO COVID-19		SI COVID-19		<4 MESI		[4-5] MESI		[5-6] MESI		[6-7] MESI		7+ MESI			SI COVID-19			
			n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%		n.	%		
ASINTOMATICO *																					
No	11.406	74,8	3.270	71,5	7	41,2	6.451	67,9	7.876	69,7	24.301	71,6	6.648	74,0	5.081	73,5	23	37,1	9.020	58,2	74.083
Si	3.846	25,2	1.301	28,5	10	58,8	3.044	32,1	3.419	30,3	9.620	28,4	2.337	26,0	1.832	26,5	39	62,9	6.476	41,8	31.924
FEBBRE *																					
Assente	8.901	58,4	3.036	66,4	13	76,5	6.845	72,1	8.008	70,9	23.270	68,6	6.020	67,0	4.432	64,1	51	82,3	12.847	82,9	73.423
Presente	6.351	41,6	1.535	33,6	4	23,5	2.650	27,9	3.287	29,1	10.651	31,4	2.965	33,0	2.481	35,9	11	17,7	2.649	17,1	32.584
MAL DI TESTA *																					
Assente	11.820	77,5	3.718	81,3	17	100,0	7.694	81,0	9.279	82,2	27.815	82,0	7.298	81,2	5.662	81,9	56	90,3	13.683	88,3	87.042
Presente	3.432	22,5	853	18,7	0	0,0	1.801	19,0	2.016	17,8	6.106	18,0	1.687	18,8	1.251	18,1	6	9,7	1.813	11,7	18.965
ASTENIA *																					
Assente	10.142	66,5	3.278	71,7	14	82,4	6.996	73,7	8.405	74,4	25.020	73,8	6.405	71,3	4.853	70,2	54	87,1	12.555	81,0	77.722
Presente	5.110	33,5	1.293	28,3	3	17,6	2.499	26,3	2.890	25,6	8.901	26,2	2.580	28,7	2.060	29,8	8	12,9	2.941	19,0	28.285
DOLORI MUSCOLARI *																					
Assente	10.032	65,8	3.275	71,6	15	88,2	7.059	74,3	8.662	76,7	25.209	74,3	6.515	72,5	5.089	73,6	54	87,1	13.166	85,0	79.076
Presente	5.220	34,2	1.296	28,4	2	11,8	2.436	25,7	2.633	23,3	8.712	25,7	2.470	27,5	1.824	26,4	8	12,9	2.330	15,0	26.931
SINTOMI RESPIRATORI *																					
Assente	6.970	45,7	1.918	42,0	11	64,7	4.043	42,6	4.493	39,8	13.413	39,5	3.444	38,3	2.725	39,4	43	69,4	7.614	49,1	44.674
Presente	8.282	54,3	2.653	58,0	6	35,3	5.452	57,4	6.802	60,2	20.508	60,5	5.541	61,7	4.188	60,6	19	30,6	7.882	50,9	61.333
DISPNEA *																					
Assente	14.543	95,4	4.360	95,4	16	94,1	9.101	95,9	10.868	96,2	32.816	96,7	8.603	95,7	6.511	94,2	59	95,2	15.055	97,2	101.932
Presente	709	4,6	211	4,6	1	5,9	394	4,1	427	3,8	1.105	3,3	382	4,3	402	5,8	3	4,8	441	2,8	4.075
DISSENTERIA *																					
Assente	13.752	90,2	4.274	93,5	15	88,2	8.907	93,8	10.731	95,0	32.126	94,7	8.431	93,8	6.458	93,4	60	96,8	14.949	96,5	99.703
Presente	1.500	9,8	297	6,5	2	11,8	588	6,2	564	5,0	1.795	5,3	554	6,2	455	6,6	2	3,2	547	3,5	6.304
CONGIUNTIVITE *																					
Assente	15.037	98,6	4.516	98,8	17	100,0	9.345	98,4	11.194	99,1	33.486	98,7	8.831	98,3	6.804	98,4	62	100,0	15.320	98,9	104.612
Presente	215	1,4	55	1,2	0	0,0	150	1,6	101	0,9	435	1,3	154	1,7	109	1,6	0	0,0	176	1,1	1.395
ANOSMIA *																					
Assente	13.193	86,5	4.113	90,0	16	94,1	8.541	90,0	10.302	91,2	29.992	88,4	7.737	86,1	5.885	85,1	58	93,5	14.812	95,6	94.649
Presente	2.059	13,5	458	10,0	1	5,9	954	10,0	993	8,8	3.929	11,6	1.248	13,9	1.028	14,9	4	6,5	684	4,4	11.358
AGEUSIA *																					
Assente	13.455	88,2	4.199	91,9	17	100,0	8.633	90,9	10.368	91,8	30.602	90,2	7.941	88,4	6.140	88,8	61	98,4	14.914	96,2	96.330
Presente	1.797	11,8	372	8,1	0	0,0	862	9,1	927	8,2	3.319	9,8	1.044	11,6	773	11,2	1	1,6	582	3,8	9.677
TOTALE	15.252		4.571		17		9.495		11.295		33.921		8.985		6.913		62		15.496		106.007

Continua ▶

RASSEGNE E ARTICOLI

SINTOMI	NON VACCINATO		1 DOSE						2 DOSI						DOSE BOOSTER		TOTALE					
	n.	%	NO COVID-19		SI COVID-19		<4 MESI		[4-5] MESI		[5-6] MESI		[6-7] MESI		7+ MESI			SI COVID-19		DOSE BOOSTER		
			n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%		n.	%	n.	%	n.
NUMERO SINTOMI **																						
Asintomatico	3.846	22,1	1.301	23,9	10	47,6	3.044	27,3	3.419	26,6	9.620	25,2	2.337	23,4	1.832	22,7	39	41,9	6.476	35,3	31.924	
1	2.337	13,4	850	15,6	3	14,3	1.783	16,0	2.262	17,6	6.663	17,5	1.713	17,1	1.262	15,6	5	5,4	3.596	19,6	20.474	
2	2.700	15,5	815	15,0	1	4,8	1.566	14,0	2.084	16,2	6.246	16,4	1.676	16,7	1.263	15,6	8	8,6	2.409	13,1	18.768	
3	2.451	14,1	705	13,0	0	0,0	1.284	11,5	1.586	12,3	4.903	12,8	1.330	13,3	951	11,8	3	3,2	1.508	8,2	14.721	
4+	3.918	22,5	900	16,5	3	14,3	1.818	16,3	1.944	15,1	6.489	17,0	1.929	19,3	1.605	19,9	7	7,5	1.507	8,2	20.120	
Missing	2.157	12,4	871	16,0	4	19,0	1.656	14,9	1.582	12,3	4.259	11,2	1.023	10,2	1.171	14,5	31	33,3	2.859	15,6	15.613	

Tabella 3. Sintomi all'esordio nei pazienti con COVID-19, per stato vaccinale nella popolazione al di sopra dei 19 anni.

Table 3. Symptoms at onset in COVID-19 patients over 19 years of age, by vaccination status.

* % si riferisce ai soggetti con sintomi rilevati / % refers to reportedly symptomatic subjects

** % si riferisce a tutti i soggetti con infezione COVID-19 nota includendo anche i soggetti con sintomi mancanti / % refers to all subjects with known COVID-19 infection, including asymptomatic subjects

SINTOMI	NON VACCINATO		1 DOSE						2 DOSI						DOSE BOOSTER			
	NO COVID-19	OR (IC95%)	SI COVID-19		<4 MESI		[4-5] MESI		[5-6] MESI		[6-7] MESI		7+ MESI		SI COVID-19		DOSE BOOSTER	
			n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Asintomatico	1,16	(1,07-1,25)	3,93	(1,48-10,40)	1,43	(1,35-1,51)	1,29	(1,22-1,36)	1,17	(1,12-1,22)	1,07	(1,01-1,14)	1,01	(0,95-1,08)	4,98	(2,96-8,38)	2,09	(1,99-2,20)
Febbre	0,72	(0,67-0,77)	0,45	(0,15-1,37)	0,55	(0,52-0,58)	0,59	(0,56-0,62)	0,64	(0,61-0,67)	0,68	(0,64-0,72)	0,77	(0,72-0,82)	0,31	(0,16-0,59)	0,29	(0,27-0,30)
Mal di testa	0,82	(0,75-0,89)			0,75	(0,70-0,80)	0,71	(0,67-0,76)	0,77	(0,73-0,81)	0,81	(0,75-0,86)	0,91	(0,84-0,98)	0,37	(0,16-0,86)	0,50	(0,47-0,53)
Astenia	0,80	(0,75-0,86)	0,46	(0,13-1,60)	0,69	(0,65-0,73)	0,68	(0,65-0,72)	0,71	(0,68-0,74)	0,78	(0,74-0,83)	0,88	(0,82-0,94)	0,30	(0,14-0,62)	0,48	(0,45-0,50)
Dolori muscolari	0,78	(0,73-0,84)	0,26	(0,06-1,16)	0,65	(0,61-0,69)	0,60	(0,56-0,63)	0,67	(0,64-0,70)	0,73	(0,68-0,77)	0,76	(0,71-0,81)	0,29	(0,14-0,60)	0,36	(0,34-0,38)
Sintomi respiratori	1,18	(1,11-1,27)	0,48	(0,18-1,32)	1,10	(1,05-1,16)	1,25	(1,19-1,31)	1,30	(1,25-1,35)	1,34	(1,26-1,41)	1,40	(1,31-1,48)	0,38	(0,22-0,65)	0,90	(0,86-0,94)
Dispnea	1,04	(0,88-1,21)	1,35	(0,18-10,30)	0,89	(0,78-1,01)	0,82	(0,72-0,93)	0,72	(0,65-0,79)	0,83	(0,73-0,95)	1,02	(0,89-1,16)	1,05	(0,33-3,36)	0,56	(0,49-0,63)
Dissenteria	0,66	(0,58-0,75)	1,32	(0,30-5,83)	0,60	(0,54-0,66)	0,49	(0,44-0,54)	0,52	(0,48-0,56)	0,57	(0,52-0,64)	0,64	(0,57-0,72)	0,31	(0,08-1,29)	0,34	(0,31-0,37)
Congiuntivite	0,86	(0,64-1,17)			1,19	(0,97-1,47)	0,75	(0,59-0,96)	0,94	(0,80-1,11)	1,14	(0,92-1,41)	1,17	(0,93-1,49)			0,82	(0,67-1,01)
Anosmia	0,74	(0,67-0,83)	0,42	(0,06-3,17)	0,68	(0,62-0,73)	0,59	(0,54-0,64)	0,83	(0,79-0,88)	1,07	(0,99-1,15)	1,35	(1,24-1,47)	0,46	(0,17-1,26)	0,32	(0,29-0,35)
Ageusia	0,69	(0,62-0,78)			0,70	(0,64-0,76)	0,63	(0,58-0,69)	0,81	(0,76-0,86)	1,00	(0,92-1,09)	1,12	(1,03-1,23)	0,13	(0,02-0,92)	0,32	(0,29-0,35)

Tabella 4. Odds ratio# (OR) della presenza di sintomi all'esordio nei pazienti con COVID-19 e corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (IC95%) per stato vaccinale^ al 31.12.2021 nella popolazione al di sopra dei 19 anni. Categoria di riferimento: NON vaccinati.

Table 4. Odds ratio# (OR) and corresponding 95% confidence intervals (95%CI) for the presence of symptoms at onset in patients over 19 years of age with COVID-19, by vaccination status^ as of 31.12.2021. Reference category: NOT vaccinated.

modelli logistici aggiustati per genere, età, stato socio economico, cittadinanza (Italiana vs straniera) e numero di comorbidità / logistic model adjusted by gender, age, socioeconomic status, nationality (Italian vs. foreign) and number of comorbidities

^ gli strati con le modalità dello stato vaccinale evidenziati in grigio sono stati esclusi dal modello / vaccination statuses highlighted in grey have been excluded from the model

RASSEGNE E ARTICOLI

	RICOVERATI PER COVID-19 / TOTALE	HR* (IC95%)	TI PER COVID-19 / TOTALE	HR* (IC95%)	DECEDUTI / TOTALE	HR* (IC95%)
NON vaccinato	1.111/378.616	Reference	91/378.616	Reference	1.223/378.616	Reference
1 dose sola	208/60.102	1,34 (1,15-1,56)	4/60.102	0,28 (0,10-0,76)	208/60.102	1,80 (1,56-2,09)
1 dose e COVID-19	13/68.777	0,07 (0,04-0,12)	0/68.777		142/68.777	0,98 (0,82-1,16)
2 dosi <4 mesi	168/412.227	0,19 (0,16-0,22)	2/412.227	0,03 (0,01-0,12)	159/412.227	0,31 (0,26-0,36)
2 dosi [4-5] mesi	60/198.459	0,18 (0,14-0,24)	1/198.459	0,05 (0,01-0,33)	72/198.459	0,53 (0,42-0,68)
2 dosi [5-6] mesi	463/439.363	0,41 (0,37-0,46)	24/439.363	0,19 (0,12-0,29)	453/439.363	0,57 (0,51-0,64)
2 dosi [6-7] mesi	244/87.984	0,73 (0,63-0,84)	10/87.984	0,25 (0,13-0,49)	471/87.984	1,47 (1,31-1,64)
2 dosi 7+ mesi	886/74.152	1,65 (1,50-1,82)	19/74.152	0,57 (0,34-0,96)	3612/74.152	3,77 (3,52-4,03)
2 dosi e COVID-19	23/62.614	0,12 (0,08-0,19)	1/62.614	0,08 (0,01-0,54)	193/62.614	1,14 (0,96-1,36)
Dose booster	485/1.153.899	0,10 (0,08-0,12)	10/1.153.899	0,11 (0,03-0,35)	975/1.153.899	0,33 (0,29-0,37)
TOTALE	3.661/2.936.193		162/2.936.193		7.508/2.936.193	

Tabella 5. Hazard ratio[#] (HR) e corrispondenti intervalli di confidenza al 95% (IC95%) di ricovero per COVID-19, accesso per COVID-19 in terapia intensiva (TI) e decesso per stato vaccinale[^] al 31.12.2021 nella popolazione al di sopra dei 19 anni.

Table 5. Hazard ratio[#] (HR) and 95% confidence intervals (95%CI) for COVID-19-hospitalisation, COVID-19 admission to intensive care and death for all causes by vaccination status[^] as of 31.12.2021 for the population over 19 years of age.

modelli tempo-dipendenti aggiustati per genere, età in classi quinquennali, stato socio economico, cittadinanza (Italiana vs straniera) e numero di comorbidità e con l'ultima vaccinazione effettuata nel periodo 01/10/2021-31/12/2021 come variabile tempo dipendente / *time-dependent models adjusted by gender, age (included in five-year classes), socioeconomic status, nationality (Italian vs. foreign), number of comorbidities, and date of last dose during the period 01.10.2021-31.12.2021 as time-dependent variable*

[^] gli strati con le modalità dello stato vaccinale evidenziati in grigio sono stati esclusi dal modello / *vaccination statuses highlighted in grey have been excluded from the model*

riormente indagata, in considerazione della buona adesione al calendario vaccinale delle prime due dosi. Attualmente esistono limitate evidenze sull'efficacia della dose *booster*^{13,15} e in letteratura ci sono limitate valutazioni di breve-medio periodo sull'efficacia in termini di riduzione degli accessi ospedalieri, alle terapie intensive e della mortalità. Le evidenze disponibili sono state costruite sulla popolazione israeliana che ha ricevuto la dose *booster* – di dimensioni paragonabili a quelle di questo studio – mettendo in evidenza un vantaggio importante rispetto alla malattia sintomatica della popolazione over 60.¹⁵ Lo studio condotto su 270.000 over 50 da UK Health Security Agency porta alle medesime conclusioni.^{24,25}

Un recente studio condotto sulla popolazione svedese¹⁷ mostra che la protezione dall'infezione decresce dopo 4 mesi dalla vaccinazione, mentre la protezione rispetto a una manifestazione grave dell'infezione (per esempio, ricovero) permane fino a 9 mesi dopo la vaccinazione, anche se una diminuzione della protezione è evidente già dopo 4 mesi. Simili risultati sono stati ottenuti anche in uno studio che indaga la popolazione lombarda.¹⁸ Questi studi concludevano sottolineando l'importanza dell'implementazione della dose *booster* e sono entrambi antecedenti alla comparsa della variante Omicron. Ancora pochi lavori confrontano la gravità della variante Omicron rispetto alle precedenti; tuttavia, pare essere più diffusiva

ma meno aggressiva delle precedenti.²⁶ Questo studio, riferendosi al periodo dal 01.10.2021 al 31.12.2021, offre la possibilità di valutare l'importanza della dose *booster*, la cui somministrazione è iniziata in ottobre 2021, e del tempo trascorso dalla conclusione del ciclo vaccinale principale in concomitanza con la diffusione della nuova variante sul territorio lombardo e nazionale.

Le evidenze fornite da questo lavoro svelano una struttura informativa sottostante molto più complessa, caratterizzata da differenti serbatoi di popolazione in cui si concentrano fattori di rischio specifici.

In particolare, in tabella 2 si mette in evidenza che i soggetti a cui sono state somministrate due dosi e che non hanno ancora fatto accesso alla dose *booster* identificano un *cluster* peculiare: soggetti appartenenti alle classi di età più anziane con un carico elevato di patologie croniche, che pur avendo usufruito dell'accesso prioritario alla vaccinazione, non hanno seguito, in considerazione delle loro caratteristiche, la stessa indicazione di priorità nell'accesso alla dose *booster*.

All'inizio del periodo di osservazione, nella categoria 2 dosi da 7+ mesi vi sono 73.392 soggetti, dei quali 70.550 ricevono la dose *booster*. Al termine dell'osservazione, questa categoria include ancora 74.152 soggetti, perché risulta alimentata da soggetti che all'inizio del periodo appartenevano alle categorie con 2 dosi da più di 4 mesi (tabella 2). L'evidenza che la somministrazio-

RASSEGNE E ARTICOLI

ne del *booster* sia rilevante per mitigare la diffusione del virus supporta la necessità che, date le caratteristiche sociodemografiche, questo gruppo rappresenti il target ideale di interventi specifici di sanità pubblica che prevedano anche un approfondimento sulle cause della ritardata effettuazione del *booster*.

È necessario sottolineare che l'evidenza di un eccesso di rischio di ricovero può essere associato a un altro problema specifico. Sia per numerosità sia per caratteristiche, l'ospedalizzazione per COVID-19 attualmente non è confrontabile a quelle osservate durante la prima o la seconda ondata epidemica: se nelle due ondate precedenti, come nella terza più lunga fase epidemica, i ricoveri erano dovuti a problematiche legate al progredire della malattia causato o da un impegno della funzione polmonare o dall'emergere della sindrome infiammatoria, dopo due anni dall'inizio dell'epidemia la pressione delle patologie convenzionali, accompagnata all'ingresso in popolazione di una variante estremamente contagiosa, sta convogliando nei reparti COVID-19 ospedalieri pazienti con situazioni acute legate ad altre patologie e che risultano contemporaneamente infettati da COVID-19. Allo stato attuale i ricoveri per COVID-19 e i ricoveri con COVID-19 non risultano distinguibili nei sistemi informativi dedicati e sviluppati per l'epidemia fino a questo punto. Assumendo che comunque ci siano segmenti di popolazione che presentano patologie croniche specifiche e accedono con più difficoltà alla vaccinazione COVID-19, gli eccessi osservati potrebbero in parte essere dovuti a riacutizzazioni che necessitano di un ricovero in pazienti che contemporaneamente si sono infettati – asintomatici o con sintomi mascherati dalla fase acuta – da SARS-CoV-2. Rimane da capire il vantaggio di distinguere questi due serbatoi, considerando comunque che la coesistenza in un soggetto con una condizione acuta dell'infezione da COVID-19 sicuramente ne modifica il decorso sia clinicamente sia condizionando il diverso setting assistenziale e le tempistiche: un addome acuto in un soggetto con diagnosi di COVID-19 all'ingresso sicuramente non decorre come un addome acuto senza COVID-19.

I ricoveri per COVID-19 in terapia intensiva, invece, sono indice di una progressione dell'infezione da SARS-CoV-2, essendo molto più specifica la definizione. In questo gruppo selezionato di pazienti, pur con le limitazioni dovute alla numerosità dei casi osservati, si nota che l'effetto protettivo della vaccinazione è presente anche per una sola dose e perdura oltre i sette mesi dall'effettuazione della seconda dose.

D'altra parte, il confronto dell'andamento degli HR di mortalità per tutte le cause e l'analisi delle corrispondenze multiple nei diversi gruppi avvalorano la presenza di un effetto delle altre patologie. Si nota, inoltre, un au-

mento della mortalità per i vaccinati oltre i 6 mesi e, soprattutto, oltre i 7 mesi, a cui non corrisponde un incremento simile del rischio di ricovero per COVID-19. Il mancato accesso alla vaccinazione in un gruppo aderente può essere determinato dal sopraggiungere di un aggravamento delle patologie concomitanti – in soggetti più anziani del resto dei raggruppamenti vaccinali – o dall'attivazione di trattamenti concomitanti (per esempio, chemioterapia o altri trattamenti con farmaci che intervengono sul sistema immunitario) che possono aver determinato il mancato accesso al *booster* e concorso all'incremento di mortalità.

Un'ulteriore riflessione è che il gruppo dei vaccinati con due dosi da più tempo è selezionato rispetto a chi ha fatto il *booster* non solo per carico di condizioni croniche ed età, ma anche per deprivazione: il 16% dei soggetti con *booster* appartengono alla categoria molto deprivato rispetto al 21% nei soggetti vaccinati da oltre 7 mesi con due dosi.

In sintesi, i dati qui presentati mostrano che nel gruppo dei vaccinati da più di 7 mesi si vanno concentrando situazioni diverse di svantaggio che includono una mistura di condizioni sociodemografiche, fragilità cliniche e isolamento dal sistema sanitario.

Rappresentano, quindi, soggetti a rischio crescente per cause diverse, compresa la difficoltà di accedere alle cure per saturazione dei posti letto, che, soprattutto nel mese di dicembre, erano in massima parte occupati da chi non aveva aderito alla campagna vaccinale. Questo ovviamente identifica un potenziale problema di *selection bias* a cui sono attribuibili gli eccessi messi in evidenza, in parte spiegabili dalle condizioni cliniche – il 6% dei soggetti che appartengono alla categoria dei vaccinati da più di 7 mesi ha uno scompenso cardiaco *vs* l'1% dei non vaccinati e il 3% dei *booster*, il 16% è diabetico *vs* il 5% e il 9%, rispettivamente – in parte agli effetti dell'infezione (che occorre con una frequenza maggiore come osservato dalla letteratura) e in parte dal mancato accesso ai trattamenti a causa della situazione degli ospedali.

Il mettere in luce un gruppo di popolazione che cumula uno svantaggio utilizzando una serie di informazioni – tra cui anche lo stato vaccinale – non deve quindi essere interpretato in termini di nesso causale, ma come strumento di sanità pubblica per indirizzare azioni multiple finalizzate alla riduzione degli impatti. Le caratteristiche del gruppo dei soggetti con ritardo alla vaccinazione sono esattamente quelle che descrivevano il gruppo a rischio da sottoporre prioritariamente alla campagna vaccinale anti-COVID-19, che è poi sostanzialmente lo stesso target della vaccinazione antinfluenzale e dei piani di emergenza per la riduzione degli effetti delle ondate di calore. Infatti, questo gruppo concentra, per tutte le evidenze di un

RASSEGNE E ARTICOLI

fenomeno di selezione fino a qui descritte, il 48% dei decessi osservati nella coorte.

Permane la fotografia di una sostanziale disuguaglianza di accesso della popolazione non vaccinata. Questa non appare composta solo da persone che culturalmente rifiutano il vaccino, ma anche e prevalentemente da una popolazione svantaggiata, probabilmente culturalmente meno attrezzata alla necessità di valutare la complessità di questa epidemia e verso cui le istituzioni sanitarie e i media evidentemente non sono stati in grado di indirizzare un'informazione efficace.

Va anche sottolineato che il decalogo prodotto dall'Autorità garante ha frenato le azioni di rinforzo/recupero dei non aderenti – mediate dai medici di famiglia – azioni invece permesse per il recupero dei non aderenti agli screening organizzati, che come misure di sanità pubblica hanno un'efficacia inferiore anche solo perché non includono l'intera popolazione, ma solo specifiche fasce di età.

Ad aggravare l'impatto complessivo sul sistema è l'evidenza che i non vaccinati hanno un rischio 10 volte maggiore di ricovero per COVID-19 *vs* chi ha avuto accesso al *booster*, 9 volte maggiore di accesso per COVID-19 alla terapia intensiva e 3 volte maggiore di morire per tutte le cause.

PUNTI DI FORZA E LIMITI DELLO STUDIO

Anche se si tratta di studi descrittivi, i punti di forza di studi di questo tipo, che ATS Milano propone e aggiorna di continuo, risultano le dimensioni della popolazione inclusa, la solidità ormai confermata dei sistemi informativi in uso e le metodologie messe in essere per il consolidamento delle informazioni.

Forse un adattamento necessario deve essere quello di produrre studi rapidi, adeguando la metodologia statistico-epidemiologica alle basi dati disponibili, per fornire evidenze a supporto delle decisioni e specialmente degli indecisi. Questi studi devono essere poi, a distanza di tempo, formalizzati con disegni più tradizionali al fine di verificarne i risultati e consolidarli o rivederli identificando le criticità di disegno da non ripetere.

Gli studi rapidi devono servire per individuare sottocategorie su cui focalizzare l'attenzione. Inoltre, è necessario che questi studi vengano accompagnati dall'implementazione di metodi, in quanto non nascono con disegno ad hoc (studi clinici controllati), ma dalla valutazione in tempo reale di dati di popolazione che hanno un vincolo di disegno sottostante (in questo caso, politica vaccinale che prevede il reclutamento per fasce di età) che va considerato con attenzione congiuntamente alla brevità del periodo per giungere a interpretazioni che non siano fuorvianti.

Tuttavia, occorre ribadire che questo studio si basa su dati individuali, che permettono una più accurata valu-

tazione dell'effetto di possibili confondenti e una lettura dei risultati più facilmente interpretabili alla luce di possibili scenari da porre in discussione quando l'obiettivo è quello della definizione di azioni di sanità pubblica. Si ritiene importante questa sottolineatura, perché l'utilizzo di dati aggregati – anche se presenta problemi minori da un punto di vista dell'analisi – non permette usualmente di valutare i problemi in tutta la loro complessità. Punti di debolezza legati alla complessità delle interazioni tra variabili e alla presenza di un confondimento permangono in ogni caso, poiché i modelli di regressione, in assenza di ipotesi specifiche da sottoporre a valutazione, non possono completamente controllarli.

Ma il vero punto di debolezza è del Sistema ed è rappresentato dal fatto che anche in presenza di evidenze forti di svantaggi, diversamente distribuiti su gruppi specifici della popolazione, l'attuale normativa sulla privacy emanata dall'Autorità garante impedisce di fatto alle organizzazioni del Sistema sanitario nazionale di mettere a punto efficaci azioni di contrasto utilizzando il dato relativo allo stato vaccinale unitamente ad altre informazioni (comorbidità, nazionalità, deprivazione, classe di età) al fine di produrre elenchi nominativi che possano essere efficacemente gestiti dalla medicina territoriale per recuperare sacche di popolazione che non accedono alla vaccinazione per mancanza di informazioni.

In una situazione normativa dove l'obbligo vaccinale, a livello internazionale, stenta a essere applicato – per problemi vari di contesto – l'aver identificato due fasce di popolazione, cioè non vaccinati/parzialmente vaccinati con una dose e vaccinati con due dosi, che accumulano problemi di carico di patologia rappresenta un'importante indicazione per la sanità pubblica per limitare gli effetti dell'epidemia sulle persone e sugli ospedali. Sono queste le due differenti popolazioni che generano gli eccessi di ricoveri e di decessi su cui si dovrebbe agire contattando i soggetti attraverso la medicina territoriale, che con l'avvento del PNRR e l'avvio delle case di comunità diventerà il principale attore della gestione della salute pubblica, permettendo di adottare interventi mirati e tempestivi.

In conclusione, produrre lavori che possano essere utilizzati per dare voce a strategie più efficaci e interventi mirati di sanità pubblica è necessario non solo perché, nel caso questa epidemia dovesse perdurare per qualche tempo, occorrerà sviluppare un sistema integrato di offerte vaccinali, trattamenti e sistemi rapidi di sorveglianza nella popolazione finalizzati a valutare l'efficacia di ciò che si sviluppa sul campo, ma anche per porsi l'obiettivo di non trovarsi in ogni momento a rincorrere l'epidemia.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

RASSEGNE E ARTICOLI

BIBLIOGRAFIA

- Sandrini M, Andreano A, Murtas R et al. Assessment of the Overall Mortality during the COVID-19 Outbreak in the Provinces of Milan and Lodi (Lombardy Region, Northern Italy). *Epidemiol Prev* 2020;44(5-6) Suppl 2:244-51.
- Tunesi S, Murtas R, Riussi A et al. Describing the epidemic trends of COVID-19 in the area covered by Agency for Health Protection of the Metropolitan Area of Milan. *Epidemiol Prev* 2020;44(5-6) Suppl 2:95-103.
- Murtas R, Decarli A, Russo AG. Trend of pneumonia diagnosis in emergency departments as a COVID-19 surveillance system: a time series study. *BMJ Open* 2021;11(2):e044388.
- Russo AG, Faccini M, Bergamaschi W, Riussi A. Strategy to reduce adverse health outcomes in subjects highly vulnerable to COVID-19: results from a population-based study in Northern Italy. *BMJ Open* 2021;11(3):e046044.
- Murtas R, Morici N, Cogliati C et al. Algorithm for Individual Prediction of COVID-19-Related Hospitalization Based on Symptoms: Development and Implementation Study. *JMIR Public Health Surveill* 2021;7(11):e29504.
- Andreano A, Murtas R, Tunesi S, Gervasi F, Magnoni P, Russo AG. Development of a multivariable model predicting mortality risk from comorbidities in an Italian cohort of 18,286 confirmed COVID-19 cases aged 40 years or older. *Epidemiol Prev* 2021;45(1-2):100-9.
- Russo AG, Decarli A, Valsecchi MG. Strategy to identify priority groups for COVID-19 vaccination: A population based cohort study. *Vaccine* 2021;39(18):2517-25.
- Russo AG, Tunesi S, Consolazio D, Decarli A, Bergamaschi W. Evaluation of the anti-COVID-19 vaccination campaign in the Metropolitan Area of Milan (Lombardy Region, Northern Italy). *Epidemiol Prev* 2021;45(6):568-79.
- SARS-CoV-2 variants of concern as of 5 January 2022. European Centre for Disease Prevention and Control. Disponibile all'indirizzo: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern> (ultimo accesso: 05.02.2022).
- Ministero della Salute. Aggiornamento delle indicazioni sulla somministrazione di dosi addizionali e di dosi 'booster' nell'ambito della campagna di vaccinazione anti SARS-CoV-2/COVID19. 08.10.2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2021&codLeg=83176&parte=1%20&serie=null>
- Ministero della salute. Misure urgenti per fronteggiare l'emergenza COVID-19, in particolare nei luoghi di lavoro, nelle scuole e negli istituti della formazione superiore. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.4 del 07.01.2022*.
- Amirthalingam G, Bernal JL, Andrews NJ et al. Serological responses and vaccine effectiveness for extended COVID-19 vaccine schedules in England. *Nat Commun* 2021;12(1):7217.
- Ireland G, Whitaker H, Ladhani SN et al. Serological responses to COVID-19 Comirnaty booster vaccine, London, United Kingdom, September to December 2021. *Eurosurveillance* 2022;27(1):2101114.
- Pani A, Cento V, Vismara C et al. Results of the RENAISSANCE Study: REsponse to BNT162b2 COVID-19 vaccine-short- And long-term Immune reSponse evAluation in health Care workErs. *Mayo Clinic Proceedings* 2021;96(12):2966-79.
- Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M et al. Protection against Covid-19 by BNT162b2 Booster across Age Groups. *N Engl J Med* 2021;385(26):2421-30.
- Barda N, Dagan N, Cohen C et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* 2021;398(10316):2093-100.
- Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of infection, hospitalisation, and death up to 9 months after a second dose of COVID-19 vaccine: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet* 2022;399(10327):814-23.
- Corrao G, Franchi M, Cereda D et al. Persistence of protection against SARS-CoV-2 clinical outcomes up to 9 months since vaccine completion: a retrospective observational analysis in Lombardy, Italy. *Lancet Infect Dis* 2022;S1473-3099(21)00813-6.
- Caranci N, Biggeri A, Grisotto L, Pacelli B, Spadea T, Costa G. The Italian deprivation index at census block level: definition, description and association with general mortality. *Epidemiol Prev* 2010;34(4):167-76.
- Rosano A, Pacelli B, Zengarini N, Costa G, Cislighi C, Caranci N. Update and review of the 2011 Italian deprivation index calculated at the census section level. *Epidemiol Prev* 2020;44(2-3):162-70.
- Regione Lombardia. Avvio della presa in carico di pazienti cronici e fragili.: DGR n. X/6164 del 30.01.17 "Governo della domanda". Disponibile all'indirizzo: <https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioRedazionale/servizi-e-informazioni/Enti-e-Operatori/sistema-welfare/attuazione-della-riforma-sociosanitaria-lombarda/avvio-presca-carico-pazienti-cronici-fragili/dgr2017-6164-avvio-presca-carico-pazienti-cronici-fragili>
- Regione Lombardia. Avvio del percorso di presa in carico dei pazienti cronici e fragili: DGR n. X/7655 del 28/12/2017. Disponibile all'indirizzo: <https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/DettaglioRedazionale/servizi-e-informazioni/Enti-e-Operatori/sistema-welfare/attuazione-della-riforma-sociosanitaria-lombarda/dgr2017-7655-avvio-presca-carico-cronici/dgr2017-7655-avvio-presca-carico-cronici>
- Greenacre MJ, Blasius J. Correspondence analysis in the social sciences: Recent developments and applications. Elsevier 1994.
- Wise J. Covid-19: Booster doses to be offered to 30 million people in UK. *BMJ* 2021;374:n2261.
- Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Gower C, Ramsay M, Lopez Bernal J. Effectiveness of BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) COVID-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms in England: test negative case-control study. *medRxiv* 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.1.15.21266341v1> (ultimo accesso: 14.01.2022).
- Veneti L, Bøås H, Kristoffersen AB et al. Reduced risk of hospitalisation among reported COVID-19 cases infected with the SARS-CoV-2 Omicron BA.1 variant compared with the Delta variant, Norway, December 2021 to January 2022. *Eurosurveillance* 2022;27(4):2200077.